

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
PCT WO 01/82858 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K** (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05043
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. Mai 2001 (04.05.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 21 615.3 4. Mai 2000 (04.05.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **IPF PHARMACEUTICALS GMBH** [DE/DE]; Feodor-Lynen-Str. 31, 30625 Hannover (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FORSSMANN, Wolf-Georg** [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover (DE). **DREXLER, Helmut** [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). **WALDEN, Michael** [DE/DE]; Constantinstr. 23, 30177 Hannover (DE). **SCHIEFFER, Bernhard** [DE/DE]; Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover (DE). **SCHMIDT, Boris** [DE/DE]; Rebgrasse 3b, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER UND KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention concerns a compound having structural formula (I), wherein R¹ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. Butyl; X = halogen or OH; R² represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R³ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, halogen or OH; R⁴ represents H, substituted or unsubstituted alkyl or acyl groups, especially methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl or is a metal radical, especially an alkali cation.

(57) Zusammenfassung: Verbindung mit der Strukturformel (I) wobei R¹ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, X = Halogen oder -OH ist, R² = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R³ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist, R⁴ = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist.

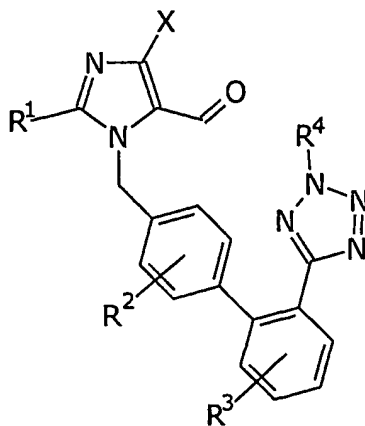
WO 01/82858 A2

Neue Verbindungen zur Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung mit der in Anspruch 1 angegebenen Strukturformel, ein Arzneimittel enthaltend mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder einen analogen Metaboliten von ACE-Hemmern, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Therapeutika, die insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, weisen oft Nebenwirkungen auf, da sie unspezifisch die Synthese der Prostaglandine durch die unspezifische Blockierung der Cyclooxygenase (COX-1, COX-2) hemmen. Es ist mithin wünschenswert, Therapeutika bereitzustellen, die spezifischer antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ein der Erfindung zugrunde liegendes technisches Problem besteht in der Bereitstellung von chemischen Verbindungen, die spezifischer auf antirheumatische und/oder entzündungshemmende Stoffwechselvorgänge einwirken können.

Überraschenderweise wird dieses Problem gelöst durch eine Verbindung mit der Strukturformel



- 2 -

wobei

R^1 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

X = Halogen oder -OH ist,

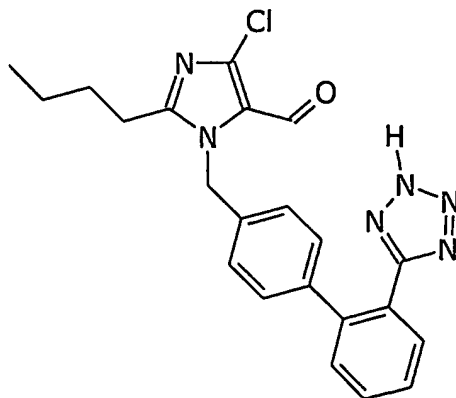
R^2 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^3 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^4 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

Vorzugsweise wird erfindungsgemäß eine Verbindung mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



eingesetzt.

Diese Verbindung ist zum Beispiel durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid erhältlich. Losartan ist Gegenstand der US-A-5 138 069 auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Losartan ist ein AT II-Rezeptorantagonist von welchem festgestellt wurde, dass die eigentliche Wirkung ausgeht von dem Metaboliten EXP 3174, welcher bei der ersten Leberpassage entsteht. Klinische Untersuchungen von Losartan haben ergeben, dass Losartan zusätzlich auch entzündungshemmend wirkt und aggregationshemmend auf Thrombozyten.

Eingehende Untersuchungen der Anmelderin haben ergeben, dass die entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung von Losartan nicht auf den Metaboliten EXP 3174 beruhen, sondern auf dem Metaboliten EXP 3179, nämlich 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im).

Im Rahmen der Untersuchungen wurde weiterhin festgestellt, dass dieser Metabolit synthetisch hergestellt werden kann durch katalytische Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid und anschließende Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte.

Applikationen dieses Metaboliten EXP 3179 haben gezeigt, dass dieser Metabolit starke entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung hat. Überraschenderweise wurde nur eine geringfügige Beeinflussung des Blutdruckes gefunden.

Weiterhin wurde festgestellt, dass dieser Metabolit sowohl die COX-2-Synthese wie auch die COX-2 abhängige Prostaglandinproduktionen inhibiert und dabei Wirkkonzentrationen zwischen 1 ng und 100 mg/kg Körpergewicht aufweist. Die Ergebnisse wurden bestätigt durch in vivo Studien nach oraler Gabe von Losartan, wobei im Serum ebenfalls dieser Metabolit nachgewiesen wurde. Die

- 4 -

pharmakokinetischen Messungen haben ergeben, dass der erfindungsgemäß verwendete Metabolit nach etwa zwei Stunden ansteigt und nach drei bis fünf Stunden seinen Höhepunkt erreicht mit starker Abnahme nach etwa sechs Stunden. Demgegenüber weist der als Angiotensin II-Antagonist wirksame Metabolit EXP 3174 ein Wirkungsmaximum bei fünf Stunden auf. Die maximalen Serumkonzentrationen des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten liegen bei 2.8×10^{-7} mol und entsprechen somit den Konzentrationen von Losartan selbst, welches 2.6×10^{-7} mol aufweist. Der als AT II- Rezeptorantagonist wirksame Metabolit EXP 3174 weist hingegen ein Maximum von 3.7×10^{-6} mol auf.

Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass nicht nur Losartan, sondern auch die analogen Metaboliten von ACE-Hemmern wie Irbesartan und Valsartan entzündungshemmende und aggregationshemmende Wirkung aufweisen und deshalb in ähnlicher Weise eingesetzt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Arzneimittel gemäß Anspruch 3.

Die Arzneimittel enthalten den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel auch in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Dem Fachmann sind solche Zubereitungsformen aus zahlreichen pharmazeutischen Standardwerken an sich bekannt. Typische Applikationsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen können analog der WO-A-97/49392, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird, vom Fachmann leicht ermittelt werden.

Der erfindungsgemäß bevorzugte Wirkstoff selbst, nämlich der Metabolit EPX 3179, 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethy-

- 5 -

len)imidazol (BCT-Ox-Im), kann beispielsweise durch Oxidation von Losartan mit Ruthenium(III)chlorid hergestellt werden unter Zusatz von H_2O_2 und Rückfluss in Acetonitril. Aus diesem Reaktionsgemisch lässt sich der gewünschte Metabolit in einer Ausbeute von ca. 25 % gewinnen. Die Reinigung ist beispielsweise möglich mit Hilfe von topographischen Methoden, insbesondere HPLC. Als stationäre Phase kommt insbesondere eine C-18 Umkehrphase in Betracht. Eine Elution erfolgt z. B. mit Acetonitril. Alternativ zur katalytischen Oxidation kommen auch Oxidationen mit folgenden Oxidationsmitteln in Betracht:

Dess Martin, IBX und/oder Pfizer-Moffat. Dess Martin wird beschrieben in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents. Ed. S.D. Burke, R.L. Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 468 oder Organic Syntheses 1999, Vol. 77, S. 141 - 152. Es wird zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Metabolite eingesetzt in 1,2 molarem Überschuss, beispielsweise DMSO in einer Konzentration von 0,1 bis 1 Molar. Üblicherweise betragen die Reaktionszeiten der Umsetzung der Komponenten ungefähr 6 Stunden.

Das Reagenz IBX ist 2-Jodoxybenzoesäure und ist beschrieben in Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 4537-4538. Es wird in 1,2 molarem Überschuss in DMSO eingesetzt, vorzugsweise in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 1 Molar für eine Reaktionszeit von etwa 6 Stunden. Typische Reaktionsbedingungen betreffend das Pfizer-Moffat-Reagenzes können in Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents, Herausgeber S.D. Burke, R.L., Danheiser, John Wiley & Sons 1999, S. 154 entnommen werden.

Die Behandlung inflammatorischer und kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hilfe der erfindungsgemäßen Arzneimittel eröffnet interessante Aspekte, da der Wirkstoff an anderer Stelle in den Entzündungsprozess und die Thrombozytenaggregation eingreift als die bisher hierfür angewendeten Mittel. Während Acetylsalicylsäure ein unspezifischer und irreversibler COX-Inhibitor

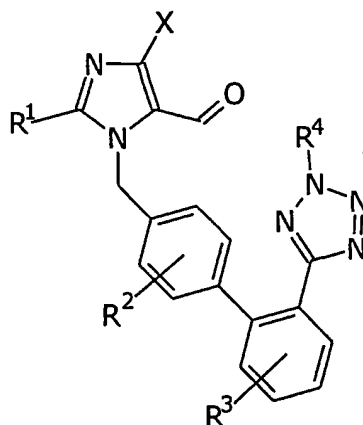
- 6 -

ist, klingt die Wirkung des erfindungsgemäß eingesetzten Metaboliten bereits nach sechs Stunden wieder ab. Dies kann in der Praxis von erheblicher Bedeutung sein. Es handelt sich somit um ein neues Arzneimittel mit einem anderen Wirkmechanismus, welches im Gegensatz zur Ausgangssubstanz Losartan nur einen geringfügigen Einfluss auf den Blutdruck nimmt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann bei folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Wirkung	Indikation
Antiphlogistikum/Antirheumatikum	Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen
Antipyretikum	Fieber,
Antihypertensivum	Essentielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz
Analgetikum	Schmerzen, insbesondere bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
	Dysmenorrhö, Nekrose des Endometriums bei Menstruation
Antikoagulantikum	Thrombolytische Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe
	Alzheimer Krankheit
Antibakterielle Wirkung	Helicobacter pylori-Infektionen
Antinfektivum	chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Zöliakie

- 7 -

Patentansprüche**1. Verbindung mit der Strukturformel**

wobei

R^1 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt,

X = Halogen oder -OH ist,

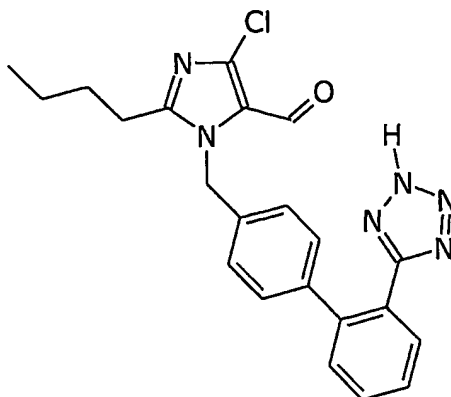
R^2 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^3 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt, Halogen oder -OH ist,

R^4 = H, substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Acylgruppen insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, iso-Butyl-, tert.-Butyl darstellt oder ein Metallrest, insbesondere Alkalikation ist und

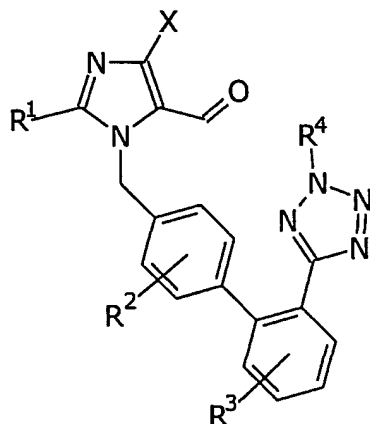
wobei die Aldehydgruppe vorzugsweise als geschützte Aldehydgruppe, insbesondere als Acetal oder Halbacetal, insbesondere cyclisches Acetal, das unter physiologischen Bedingungen die Aldehydgruppe freisetzt, vorliegt.

2. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Bezeichnung 2-Butyl-4-chlor-1-[(2'-tetrazol-5yl)biphenyl-4-yl]methyl-5-(oxomethylen)imidazol (BCT-Ox-Im) und der folgenden Strukturformel



3. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 enthaltend den Wirkstoff in galenischen Zubereitungsformen zur intravenösen, intramuskulären, peroralen oder intraperitonealen Applikation in Dosierungen von 1 ng bis 100 mg/kg Körpergewicht.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2 in galenischen Zubereitungsformen mit verzögerter Freisetzung.
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 durch katalytische Oxidation der Verbindung mit der Strukturformel

- 9 -



mit Ruthenium(III)chlorid und anschließender Abtrennung weiterer Reaktionsprodukte, worin die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2 und/oder analoge Metaboliten von ACE-Hemmern, insbesondere Irbesartan und Valsartan zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen und kardiovaskulären Erkrankungen.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Osteoarthritis, Synovialitis, entzündliche-rheumatische Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, einschließlich Gicht und Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Fieber und Schmerzen.
10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von essentieller Hypertonie und chronischer Herzinsuffizienz.
11. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Schmerzen, insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

- 10 -

12. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von thrombolytischer Wirkung, wirksam bei verschiedenen Koagulopathien, Thromboseprophylaxe.
13. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Dysmenorrhö und Nekrose des Endometriums bei Menstruation.
14. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
15. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von Helicobacter pylori-Infektionen.
16. Verwendung nach Anspruch 7, zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa sowie Zöliakie.